

# Функционализированные по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены с амидными и сложноэфирными группами как селективные рецепторы на фторид- и дигидрофосфат-ионы

Янтемирова А.А.,\* Носов Р.В., Ягармина А.Н.,  
Антипин И.С., Коновалов А.И., Стойков И.И.

Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета,  
420008, ул. Кремлевская 18, Казань. Факс: 843 275 2253; тел: 843 231 5462; E-mail: anelia\_86@mail.ru

Синтезированы новые различно замещенные по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие амидные, гидроксильные и сложноэфирные группы. Методом УФ-спектроскопии изучена комплексообразующая способность синтезированных производных по отношению к некоторым солям тетрабутиламмония  $n\text{-Bu}_4\text{NX}$  ( $X = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{CH}_3\text{CO}_2^-, \text{H}_2\text{PO}_4^-, \text{NO}_3^-$ ). Методом изомольных серий установлено, что стехиометрия образующихся комплексов составляет 1:1. Среди полученных соединений найдены селективные рецепторы на фторид и дигидрофосфат тетрабутиламмония.

## Введение

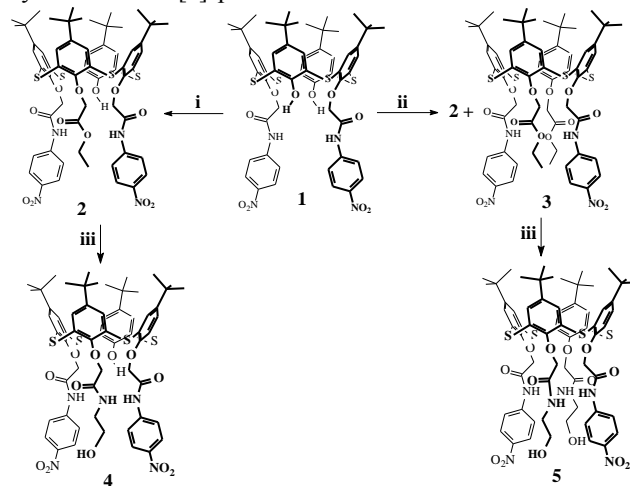
Дизайн высокоселективных комплексообразователей неразрывно связан со способностью соединений как к молекулярному распознаванию, так и к хранению и передаче информации на молекулярном уровне. Каликсарены<sup>1-4</sup> и тиакаликсарены<sup>5-7</sup> широко используются в качестве строительных блоков для дизайна молекул-«хозяев»<sup>8,9</sup>, т.к. они обладают уникальной трехмерной структурой, а также представляют возможность разнообразной функционализации макроциклической платформы<sup>10</sup>. Конструирование систем, способных распознавать анионы, продолжает оставаться одной из актуальных проблем супрамолекулярной химии<sup>11-13</sup>. Известно, что для связывания анионов используют протондонорные группы: амидные, гидроксильные, мочевиные<sup>8</sup>. Многообразие конформационных изомеров тиакаликс[4]арена (конус, частичный конус, 1,3-альтернат), а также возможность варьирования числа и природы заместителей позволяет обеспечивать требуемую ориентацию центров связывания в пространстве для связывания определенного вида субстрата.

Селективное 1,3-диалкилирование *N*-(*p*-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом нижнего обода *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арена<sup>14</sup> открывает новые возможности для конструирования синтетических рецепторов. Особый интерес представляет функционализация макроцикла **1** сложноэфирными и амидными фрагментами, а также изучение комплексообразующих свойств 1,3-ди-, три- и тетразамещенных *p*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих *N*-(*p*-нитрофенил)ацетамидные фрагменты, по отношению к анионным субстратам.

## Результаты и обсуждение

1,3-Дизамещенный тиакаликс[4]арен **1**<sup>14</sup> является удобным прекурсором для синтеза различно замещенных тиакаликс[4]аренов. Нами было изучено алкилирование макроцикла **1** этилбромацетатом в

ацетоне в присутствии карбонатов натрия и калия (схема 1). Выбор основания и растворителя был обусловлен эффективностью их применения в реакции алкилирования нижнего обода *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арена<sup>15</sup>.



**Схема 1.** Реагенты и условия: i,  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}/\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ацетон, кипячение; ii,  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}/\text{K}_2\text{CO}_3$ , ацетон, кипячение; iii,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , ТГФ, кипячение

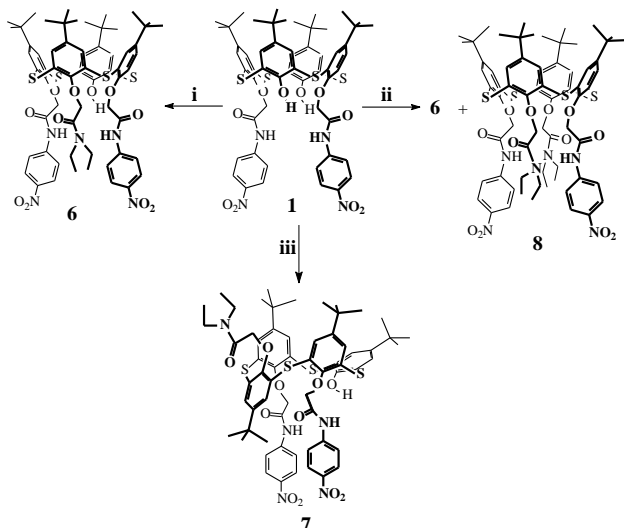
**Табл. 1.** Выходы выделенных продуктов алкилирования этилбромацетатом в ацетоне соединения **1**, с учетом выделенного исходного тиакаликс[4]арена **1**, ( $R = -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ )

Основание	1:RBr:M <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Время, ч.	Выход (%)	2	3
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:4:3	50	58	58	-
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:4:3	60	50	10	40

Оказалось, что в зависимости от соотношения реагентов образуются три- и тетразамещенные по нижнему ободу *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арены **2-3** (табл. 1). В случае использования карбоната натрия в качестве основного продукта был выделен тризамещенный по нижнему ободу *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **2** в конформации конус, а в

случае карбоната калия образуется тетразамещенный продукт **3** в конфигурации конус.

Далее была изучена реакционная способность сложноэфирных групп в тиакаликс[4]аренах **2** и **3** на примере их взаимодействия с 2-аминоэтанолом (схема 1). Выход продукта аминолита **4** составил 98%. В то же время в случае тетразамещенного тиакаликсарена **3** выход макроцикла **5** значительно ниже – 48%, что, очевидно, связано со стерической загруженностью реакционных центров и возможностью образования побочных продуктов.



**Схема 2.** Реагенты и условия: (i)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ , ацетон, кипячение; (ii)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ацетон, кипячение; (iii)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ацетон, кипячение

С целью варьирования величины электронодонорной способности карбонильной группы в тиакаликсаренах (в соединениях **2** и **3** – сложноэфирная группа) были синтезированы три- и тетразамещенные производные **6-8**, содержащие  $\text{N,N}$ -диэтилацетамидную группу (схема 2). Было изучено взаимодействие 1,3-дизамещенного  $p$ -трет-бутилтиакаликс[4]арена **1** с  $\text{N,N}$ -диэтилбром-ацетамидом в ацетоне в присутствии различных карбонатов щелочных металлов (табл. 2).

**Табл. 2.** Выходы выделенных продуктов алкилирования  $\text{N,N}$ -диэтилбром-ацетамидом соединения **1**, ( $\text{R} = -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$ )

Основа- ние	$1:\text{RBr}:\text{M}_2\text{CO}_3$	Время, ч	Выход (%)	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	1:4:3	30	93	78	-	15
$\text{K}_2\text{CO}_3$	1:4:3	20	81	81	-	-
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	1:4:3	10	40	-	40	-

Оказалось, что при использовании карбонатов натрия и калия в качестве основного продукта с выходом 78% и 81%, соответственно, был выделен тризамещенный по нижнему ободу  $p$ -трет-бутилтиакаликс[4]арен **6** в конфигурации конус, а в случае карбоната цезия с выходом 40% образуется тризамещенный продукт **7** в конфигурации частичный конус. Тетразамещенный продукт **8** был выделен при

увеличении времени синтеза до 30 ч и использовании в качестве основания карбоната натрия.

Структура и состав новых производных тиакаликс[4]арена **2-8** были охарактеризованы методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2М NOESY, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI, ЭУ) и элементным анализом. Конформации синтезированных макроциклов были установлены с помощью 2М NOESY ЯМР-спектроскопии.

С целью изучения влияния ряда структурных факторов (конформации макроцикла, числа и природы заместителей) на комплексообразующие свойства замещенных по нижнему ободу  $p$ -трет-бутилтиакаликс[4]аренов с помощью УФ-спектроскопии была проведена оценка рецепторной способности полученных соединений **1-8** по отношению к солям тетрабутиламмония  $n\text{-Bu}_4\text{NX}$  ( $\text{X} = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{CH}_3\text{CO}_2^-, \text{H}_2\text{PO}_4^-, \text{NO}_3^-$ ). В этих тиакаликсаренах участками связывания анионов могут выступать протонодонорные вторичные амидные ( $p$ -нитрофенилацетамидный и этаноламидный фрагменты) и гидроксильные (спиртовые и фенольные) группы.

Влияние комплексообразования соединений **1-8** с анионами на электронные спектры было изучено в присутствии 200-кратного избытка солей тетрабутиламмония в хлороформе. Наиболее существенные изменения в электронных спектрах изученных  $p$ -трет-бутилтиакаликс[4]аренов в присутствии солей тетрабутиламмония, а именно батохромный сдвиг полосы поглощения в области 300-340 нм, наблюдаются при взаимодействии изученных макроциклов с ацетатом, дигидрофосфатом и фторидом тетрабутиламмония, а в случае макроцикла **7** дополнительно с хлоридом, бромидом, нитратом тетрабутиламмония. В случае  $p$ -трет-бутилтиакаликс[4]арена **8** в присутствии изученных солей тетрабутиламмония изменений в электронных спектрах не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия между этим соединением и солями тетрабутиламмония.

Для количественной оценки комплексообразующей способности соединений **1-7** по отношению к некоторым анионам ( $\text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{CH}_3\text{COO}^-, \text{H}_2\text{PO}_4^-, \text{NO}_3^-$ ) были определены величины констант устойчивости (табл. 3) и стехиометрия образующихся комплексов. Методом изомольных серий было установлено, что все изученные тиакаликсарены образуют комплексы с изученными солями тетрабутиламмония в  $\text{CHCl}_3$  со стехиометрией 1:1. Методом разбавления была определена константа устойчивости для исследуемых комплексов в хлороформе. Расчет соответствующих величин констант устойчивости комплексов (табл. 3) проводили методом Бенеш-Хильдебранда<sup>16</sup>.

Введение сложноэфирного фрагмента в нижний обод 1,3-дизамещенного  $p$ -трет-бутилтиакаликс[4]арена **1** с  $\text{N}$ -( $p$ -нитрофенил)ацетамидными группами в случае макроцикла **2** приводит к увеличению на порядок констант ассоциации по сравнению с макроциклом **1** (табл. 3), что, по-видимому, связано с

Табл. 3. Величины логарифмов констант устойчивости комплексов синтезированных соединений **1-7** с солями тетрабутиламмония

Соединение	«Хозяин: Гость»	lgK <sub>ass</sub>					
		F <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
<b>1</b>	1:1	3.67±0.19	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	3.41±0.09	3.50±0.32	- <sup>a)</sup>
<b>2</b>	1:1	4.27±0.24	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	4.43±0.34	4.48±0.22	- <sup>a)</sup>
<b>3</b>	1:1	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	2.98±0.23	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>
<b>4</b>	1:1	4.55±0.18	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	3.51±0.02	3.48±0.10	- <sup>a)</sup>
<b>5</b>	1:1	3.68±0.22	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	3.24±0.28	3.15±0.05	- <sup>a)</sup>
<b>6</b>	1:1	3.53±0.44	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)</sup>
<b>7</b>	1:1	3.80±0.32	3.36±0.18	2.93±0.04	3.51±0.10	3.37±0.11	2.64±0.09

<sup>a)</sup> -нет изменений в УФ-спектрах

предорганизацией участков связывания вследствие изменения внутримолекулярных водородных связей между амидными протонами и карбонильной группой. Введение второго сложноэфирного фрагмента (соединение **3**) приводит к формированию молекулярной псевдополости, комплементарной дигидрофосфат-иону. Очевидно, что понижение эффективности связывания анионов вследствие образования водородных связей NH...O=C приводит к селективности связывания тетрабутиламмония дигидрофосфата.

Константы связывания соединениями **4** и **5** (табл. 3) изученных анионов очень близки, за исключением фторид-иона. Следует отметить, что константа связывания фторид-иона макроциклом **4** на порядок выше по сравнению с тиакаликс[4]ареном **5**. По-видимому, наличие незамещенной фенольной группы по нижнему ободу макроцикла обуславливает более эффективное взаимодействие тиакаликс[4]арена **4** с фторид-ионом.

Тризамещенный тиакаликс[4]арен **6** в конформации конус с высокой селективностью связывает фторид-ион по сравнению с другими изученными анионами. По-видимому, наличие объемной диэтиламидной группы затрудняет связывание остальных анионов. Однако тризамещенный тиакаликс[4]арен **7** в конформации частичный конус эффективно связывает почти все изученные анионы, за исключением большого по размеру иодид-иона.

Таким образом, были получены новые различно замещенные по нижнему ободу п-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие амидные, гидроксильные и сложноэфирные группы. Комплексообразующая способность синтезированных производных по отношению к ряду солей тетрабутиламмония n-Bu<sub>4</sub>NX (X = F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) была изучена методом УФ-спектроскопии. Величины констант ассоциации (10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>) образующихся комплексов со стехиометрией 1:1 были определены с помощью электронной спектроскопии. Найдены селективные рецепторы на фторид и дигидрофосфат тетрабутиламмония.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Varian-XL-300 (300 МГц), в качестве растворителя использовали дейтерохлороформ-d<sub>1</sub>. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C и двумерные спектры NOESY получали на импульсном спектрометре Bruker Avance II (125 и 500 МГц, соответственно) в дейтерохлороформе. ИК-спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Bruker Vector 22: разрешение 1 см<sup>-1</sup>, накопление 64 скана, время регистрации 16 сек; в пленке вазелинового масла, в интервале волновых чисел 400-4000 см<sup>-1</sup>. Элементный анализ образцов выполняли на приборе Perkin Elmer 2400 Series II. Спектры абсорбции регистрировали на абсорбционном спектрометре Perkin Elmer Lambda 35. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометрах Varian MAT 312 и MALDI-TOF Dynamo Finnigan (в матрице 1,8,9-тригидроксиантрацена или 4-нитроанилина). Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius».

Дополнительный контроль чистоты веществ и контроль протекания реакции проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silica G, 200 μm, UV 254.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис-[N-(4'-нитрофенил)-амидометокси]-тиакаликс[4]арен (**1**) синтезирован как описано ранее<sup>14</sup>.

**Определение стехиометрии методом изомольных серий<sup>16</sup>.** Стехиометрию определяли путем построения кривых изомольных серий. Готовили растворы «гостя» и «хозяина» в хлороформе с концентрацией 2.5\*10<sup>-5</sup> моль/л. Рецептор растворяли в 100 мл хлороформа. Соль тетрабутиламмония растворяли в 25 мл хлороформа. Снимали спектры исходных растворов и их смесей 0.6 мл + 2.4 мл; 0.75 мл + 2.25 мл; 1 мл + 2 мл; 1.2 мл + 1.8 мл; 1.5 мл + 1.5 мл; 1.8 мл + 1.2 мл; 2 мл + 1 мл; 2.25 мл + 0.75 мл; 2.4 мл + 0.6 мл растворов «гостя» и «хозяина», соответственно. Значения оптической плотности использовались для вычисления данных, необходимых при построении графика зависимости

поглощения комплекса от изменения концентрации. По X-координате максимума кривой определяли стехиометрию комплексов. Для всех изученных систем X-координата максимума кривой равна 0.5. Это говорит о наличии комплексообразования «гость-хозяин» в стехиометрии 1:1. Измерения в одинаковых условиях проводили дважды. Статистическая обработка данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

**Определение константы устойчивости<sup>16</sup>.** Концентрация всех изученных соединений **2-6, 10, 13, 14** в экспериментах оставалась постоянной и составляла  $2.5 \cdot 10^{-5}$  М. Эксперименты проводили в хлороформе. Эффективность связывания анионов оценивалась путем добавления 200-кратного избытка соли тетрабутиламмония в хлороформе: при изменении УФ-спектров проводилось фотометрическое титрование. Концентрация соли тетрабутиламмония во время титрования варьировалась от  $2.5 \cdot 10^{-5}$  М до  $5.0 \cdot 10^{-3}$  М. Расчет величин констант устойчивости комплексов «тиакаликсарен-анион» проводили путем математической обработки данных спектрофотометрического титрования методом Бенеши-Хильдебранда<sup>16</sup>.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (№ П1295 от 9 июня 2010 г.), Российского фонда фундаментальных исследований (09-03-00426-а) и программы грантов Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - докторов наук (МД-2747.2010.3).

## Библиографический список

- 1 Asfari Z., Bohmer V., Harrowfield J., Vicens J. Eds. // *Calixarenes 2001*. Dordrecht: Kluwer Academic, **2001**. 683 p.
- 2 Mandolini L., Ungaro R. Eds. // *Calixarenes in Action*. London: Imperial College, **2000**. 271 p.
- 3 Gutsche C. D., Stoddart J. F. Eds. // *Calixarenes revisited: Monographs in Supramolecular Chemistry*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **1998**. V. 6. 250 p.
- 4 Vicens J., Asfari Z., Harrowfield J. M. Eds., *Calixarenes 50th Anniversary: Commemorative Issue*. Dordrecht: Academic, **1994**. 415 p.
- 5 Iki N., Kabuto C., Fukushima T., Kumagai H., Takeya H., Miyanari S., Miyashi T., Miyano S. // *Tetrahedron*. **2000**. V. 56. P. 1437.
- 6 Hosseini M. W., Asfari Z., Vicens J. Eds. // *Thia-, Mercapto-, and Thiamercapto-calix[4]arenes*. *Calixarenes 2001*. Dordrecht: Kluwer Academic, **2001**. P. 110.
- 7 Lhoták P. // *Eur. J. Org. Chem.* **2004**. P. 1675.
- 8 Stibor I. // *Anion Sensing*. Verlag-Berlin-Heidelberg: Springer, **2005**. 233 p.
- 9 Zlatuskova P., Stibor I., Tkadlecova M., Lhotak P. // *Tetrahedron*, **2004**. V. 60. P. 11383.
- 10 Danil de Namor A. F., Cleverley R. M., Zapata-Ormachea M.L. // *Chem. Rev.*, **1998**. V. 98. P. 2495.
- 11 Willans Ch. E., Anderson K. M., Potts L. C. and Steed J. W. // *Org. Biomol. Chem.*, **2009**. V. 7. P. 2756.
- 12 Antonisse M. M. G. and Reinhoudt D. N. // *Chem. Commun*, **1998**. P. 443.
- 13 Barnard A., Dickson S. J., Paterson M. J., Todd A. M. and Steed J. W. // *Org. Biomol. Chem.*, **2009**. V. 7. P. 1554.
- 14 Stoikov I. I., Ibragimova D. Sh., Shestakova N. V., Krivolapov D. B., Litvinov I. A., Antipin I. S., Konovalov A. I., Zharov I. // *Supramol. Chem.*, **2009**. V. 21. P. 564.
- 15 Iki N., Narumi F., Fujimoto T., Morohashi N., Miyano S. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1998**. V. 2. P. 2745.
- 16 Hirose K. // *J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.*, **2001**, V. 39. P. 193.